

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN . PATENT OFFICE

06. 4. 2004

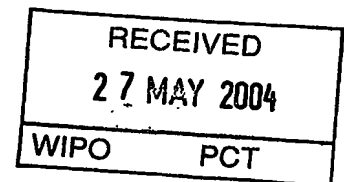
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 8 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 0 4 5 3 9  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 1 0 4 5 3 9 ]

出 願 人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社

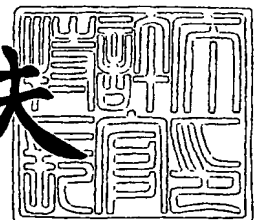


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 1 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 133101

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/00

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

    【氏名】 砂川 洵

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

    【氏名】 佐々木 章

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

    【氏名】 堀 誠治

【特許出願人】

    【識別番号】 000183370

    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100121588

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 五十部 穰

    【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 056546

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

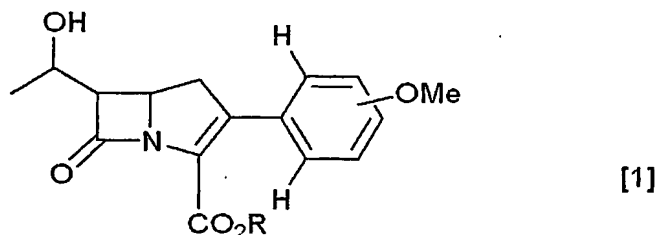
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なカルバペネム化合物

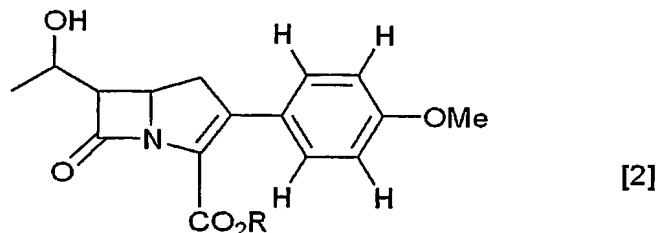
### 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [1]



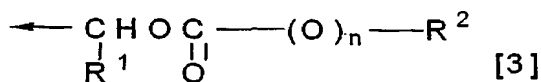
〔式中、Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。〕で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項2】 一般式〔2〕



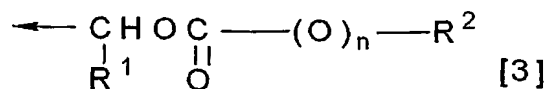
〔式中、Rは請求項1における意味と同義である。〕で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 3】 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式 [3] :



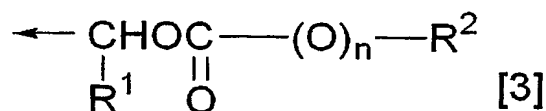
[式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>2</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>－C<sub>10</sub>シクロアルキルを表す。nは0または1を表す。]で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項4】 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[3]：



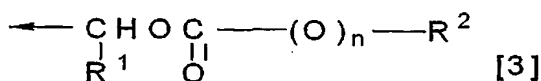
[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $n$  は請求項 3 における意味と同義である。] で表される基である請求項 2 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 5】  $\text{R}$  が、式 [3] :



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $n$  は請求項 3 における意味と同義である。] で表される基である請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 6】  $\text{R}$  が、式 [3] :



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $n$  は請求項 3 における意味と同義である。] で表される基である請求項 2 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 7】  $\text{R}$  がピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチルあるいはシクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチルである請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 8】  $\text{R}$  がピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチルあるいはシクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチルである請求項 2 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 9】  $\text{R}$  がピバロイルオキシメチルである請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 10】  $\text{R}$  がピバロイルオキシメチルである請求項 2 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 1】 R が水素原子である請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 2】 請求項 1 ないし請求項 1 1 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項 1 3】 請求項 1 ないし請求項 1 1 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

【請求項 1 4】 請求項 1 ないし請求項 1 1 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

【請求項 1 5】 請求項 1 ないし請求項 1 1 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

パラ-あるいはメタ-メトキシフェニル基が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に置換されたことに化学構造上の特徴を有するカルバペネム化合物に関する。更には、これらを有効成分として含有する経口抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

これまで開発・上市されてきたカルバペネム化合物は、消化管からの吸収性が乏しく、そのため、临床上はいずれも注射剤として主に静脈注射での使用が行われているにすぎなかった。しかし、臨床の場においては、患者の事情や治療目的等の点で、薬剤投与に関して、いくつかの投与経路を選択できることが望ましい。特に、経口抗菌剤は、注射剤と比較し患者への投与が容易で簡便であることもあり、患者の在宅治療と言う点で、より利便性が高く、临床上の有用性は極めて高いものがある。とりわけ近年分離頻度の増加が見られ临床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や  $\beta$ -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対し

て優れた抗菌活性を有し、安全性に優れ、かつ経口投与が可能なカルバペネム化合物の開発が臨床上も強く望まれていたが、現在までに上市されたものは皆無である。従来、経口投与が可能なカルバペネム化合物として研究・開発されたものとしては、例えば三環性カルバペネム化合物が開示されている（例えば、特許文献1）。この化合物は炭素-炭素結合を介して縮環した側鎖部分をその構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化しているが、臨床の場での安全性などについてはいまだ不明である。それ以外には、例えば種々の1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物が知られている（例えば、特許文献1、2、3、4、5、6、7、および非特許文献1）。これらはいずれも、化学的安定性ならびに生体内安定性の向上に寄与するとされる1 $\beta$ -メチル基ならびにスルフィド結合を介した側鎖部分を有することを構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化している。とりわけ特開平2-49783ならびに特開平8-53453に記載された化合物については臨床試験が行われているが、安全性などについてはいまだ不明である。

#### 【0003】

一方で、側鎖構造として炭素-炭素結合を介したアリール環を有するカルバペネム化合物は1980年代から知られている（例えば、特許文献8、9、10、非特許文献2、3）。例えば、特許文献11には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-メトキシフェニル基が直接置換したカルバペネム化合物をはじめ多様な誘導体が、また非特許文献3には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-ヒドロキシフェニル基が直接置換したカルバペネム誘導体などが開示されている。同様な化合物については、他にも多数の報告例があるものの、いずれも注射剤としての研究・開発が展開されているにとどまり、経口剤としての応用はなされていない。

【特許文献1】 W092/03437

【特許文献2】 特開平2-49783

【特許文献3】 特開平8-53453

【特許文献4】 W098/34936

【特許文献 5】 W099/57121

【特許文献 6】 特開平4-279588

【特許文献 7】 特開平2-223587

【特許文献 8】 米国特許US4543257

【特許文献 9】 米国特許US4775669

【特許文献 10】 米国特許US5258509

【特許文献 11】 米国特許US4543257

【非特許文献 1】 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mar.1999,p460-46

4

【非特許文献 2】 Tetrahedron、1983年、第39巻、p2531-2549

【非特許文献 3】 Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBP）変異にともない既存β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有すると共に経口吸収性の高いカルバペネム薬剤を提供することを目的とする。

#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは種々の検討を行った結果、カルバペネム化合物の母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位にパラあるいはメタメトキシフェニル基が直接置換したカルバペネム化合物が高い抗菌活性を示し、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBP）変異にともない既存β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したイ

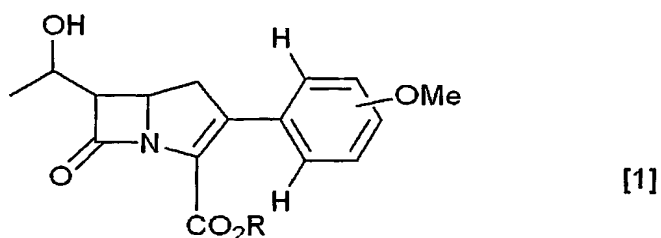


ンフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。また、2位のカルボキシル基に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入した化合物が、経口投与において消化管からの吸収性に優れ、生体内で2位脱エステル体となり強力な抗菌活性を示すことを見出し、また、腎デヒドロペプチダーゼに対しても優れた耐性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

# 【0006】

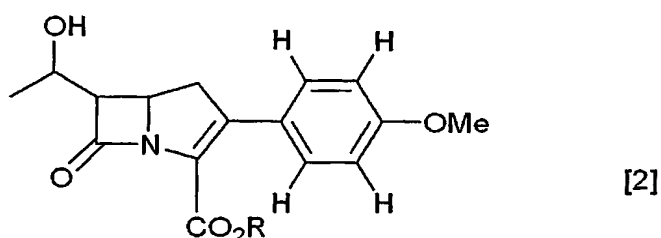
すなわち本発明は、

## (1) 式 [1]



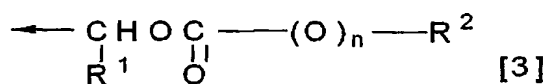
[式中、Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。] で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

## (2) 式 [2]



[式中、Rは上記式1における意味と同義である。] で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

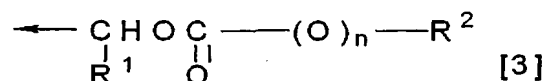
## (3) 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式 [3] :



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>2</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>－C<sub>10</sub>シクロアルキル

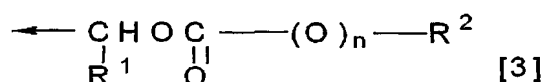
を表す。nは0または1を表す。] で表される基である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(4) 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式 [3] :



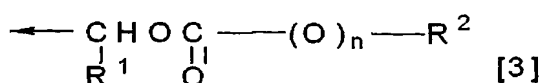
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは上記式3における意味と同義である。] で表される基である上記式2記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(5) Rが、式 [3] :



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは上記式3における意味と同義である。] で表される基である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(6) Rが、式 [3] :



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは上記式3における意味と同義である。] で表される基である上記式2記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(7) Rがピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチルあるいは1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルである上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(8) Rがピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチルあるいは1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルである上記式2記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(9) Rがピバロイルオキシメチルである上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(10) Rがピバロイルオキシメチルである上記式2記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(11) Rが水素原子である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(12) 上記式1ないし上記式11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

(13) 上記式1ないし上記式11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

(14) 上記式1ないし上記式11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

(15) 上記式1ないし上記式11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

#### 【0007】

##### 【発明の実施形態】

本発明の第1態様は、上記のカルバペネム化合物に関するものである。次に本明細書において言及される各種用語およびその好適な例について説明する。

R<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好ましくは、メチルが上げられる。

R<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル、n－ヘプチル、n－オクチル、n－ノニル、n－デシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～10のものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、n－プロピル、イソブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシルが挙げられる。

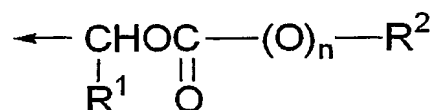
R<sup>1</sup>における「C<sub>3</sub>－C<sub>10</sub>シクロアルキル」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロ

オクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキル」、「置換されてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>シクロアルキル」の置換基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチルが上げられる。

### 【0008】

「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」としては、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する限りいかなるものも含み、プロドラッグと総称される化合物群に誘導する際に使用される基が挙げられる。好ましい基としては、式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは前記と同義である。] で表される基が挙げられる。具体的には、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシ-1-エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等が挙げられ、好適なものとしてはピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等が挙げられ、特に好適なものとしては、ピバロイルオキシメチルが挙げられる。また、「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」の他の例として、メチル、エチル等のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、およびメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-メトキシエトキシメチル等のC<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>アルキルオキシアルキル、フタリジル、さらに(2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、(5-t-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル等を挙げることができ、好適なものとしては、フタリジルおよび(5-メチル-2-オ

キソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルを挙げることができる。

#### 【0009】

カルボキシルの保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲノアルキル、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルオキシメチル、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルオキシメチル、例えば1-エトキシカルボニルオキシエチル等のC<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-アルキルオキシカルボニルオキシエチル、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル等のアラルキル基、例えばアリル、3-メチルアリル等のC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルケニル、ベンズヒドリル、フタリジル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-tert-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル等が挙げられる。

#### 【0010】

水酸基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、tert-ブトキシカルボニル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルオキシカルボニル、例えば2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等の炭素数1~5のハロゲノアルキルオキシカルボニル、例えばアリルオキシカルボニル等の置換または無置換のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル等が挙げられる。さらに生体内で加水分解されて水酸基を再生する各種保護基を用いることも可能であって、好適には例えば、(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イ

ル) メトキシカルボニル等が挙げられる。

#### 【0011】

本発明のカルバペネム化合物の医薬品として許容される塩は、例えば常用の無毒性塩が挙げられる。その塩としては、例えば分子内に存在するカルボキシル基における塩として例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム等の無機性塩基塩、例えばトリエチルアンモニウム、ピリジニウム、ジイソプロピルアンモニウム等の有機性塩基塩が挙げられる。

#### 【0012】

本発明のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明の第2態様は、本発明のカルバペネム化合物を有効成分とする医薬に関する。

#### 【0013】

本発明のカルバペネム化合物は、高い抗菌活性と共に優れた経口吸収性を示す。例えば、パラ-ヒドロキシフェニル基が直接置換したカルバペネム（公知化合物、Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880に開示されている化合物32）のピバロイルオキシメチルエステル誘導体はラットを用いた経口吸収性試験において経口吸収性を示さなかったのに対して、本願の実施例1の化合物はラットあるいはマウスを用いた経口吸収性試験において30%以上のバイオアベイラビリティを示し、最高血中濃度（C<sub>max</sub>）も高かった。本発明のカルバペネム化合物は、さらには優れたDHP-1に対する安定性を示すことから、临床上優れた抗菌剤、特に経口投与抗菌剤となり得ることが示された。

本発明のカルバペネム化合物はスタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミデイス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニア、エンテロコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス属菌、クレブシエラ・ニューモニア、ヘモフィルス・インフルエンザ、淋菌、ブランハメラ菌などのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し抗菌活性を有する。特に近年分離頻度の増加が見られ临床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）や $\beta$ -ラクタメース非産生性ア

ンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PB P) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。

#### 【0014】

腎酵素であるデヒドロペプチダーゼー I (DHP-I) は天然由来のカルバペネム化合物を容易に分解することが知られているが、カルバペネム類である本発明化合物は DHP-I に対し安定なものもあり単剤での使用が可能であるが、もし必要である場合には DHP-I 阻害剤との併用も可能である。

#### 【0015】

本発明のカルバペネム化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、または例えば静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与等による非経口投与等が挙げられる。

#### 【0016】

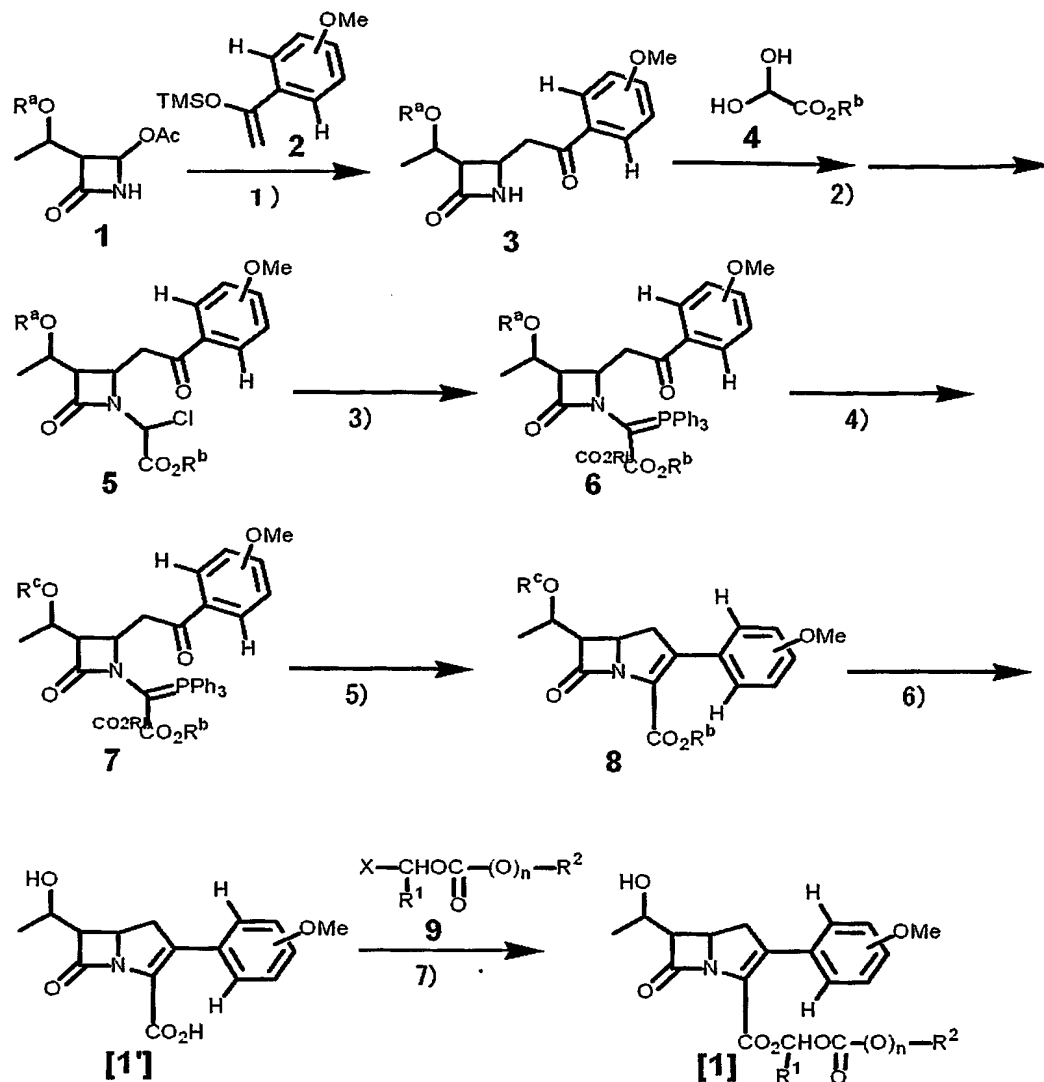
前記の適当な投与剤型は、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化合物を配合することにより、従来公知の技術を使用して製造することができる。注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。

#### 【0017】

投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し、一日 100~3000mg を一回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

#### 【0018】

本発明のカルバペネム化合物は種々の公知方法 (米国特許 US4543257、米国特許 US4775669、米国特許 US5258509、Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Tetrahedron Letters, 31, 2853-2856 (1990), ibid. 34, 3211-3214 (1993)、ibid. 36, 4563-4566 (1995)、特公平 4-40357 等) により製造することができる。例えばその一例として以下に示す方法が挙げられる。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $n$  は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^a$  及び  $\text{R}^c$  は水酸基の保護基を、 $\text{R}^b$  はカルボキシル基の保護基または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表し、 $\text{X}$  はハロゲン原子を表す。]

#### 【0019】

##### 1) 化合物 3 の製法

化合物 1 と化合物 2 を酸触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得られる。酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、沃化亜鉛、四塩化スズ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。

不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、モノクロロベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等が



挙げられる。

反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $+60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $+40^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

#### 【0020】

また、原料化合物 2 は公知方法（例えば、日本化学会編 新実験化学講座 第14巻 有機化合物の合成と反応 [II] (1977) (丸善株式会社)751頁～875頁や同会編 第4版 実験化学講座 第21巻 有機合成 [III] アルデヒド・ケトン・キノン (1991) (丸善株式会社) 149頁～353頁に記載の方法に準じて製造することができる。) で得られる各種アセトフェノン誘導体をエノールエーテル化することにより得られる。

#### 【0021】

##### 2) 化合物 5 の製法

化合物 3 と化合物 4 とを脱水条件下、不活性溶媒中で加熱することにより相当するヘミアセタール体を得る。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。反応温度は $+50^{\circ}\text{C}$ ～ $+200^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $+80^{\circ}\text{C}$ ～ $+150^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

#### 【0022】

得られたヘミアセタール体を塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩化剤を使用して化合物 5 を得る。クロル化反応はエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で行う。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $+60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $40^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

#### 【0023】

##### 3) 化合物 6 の製法

化合物 5 をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチ

ルアミン等の塩基の存在下でトリフェニルホスフィンを使用して化合物6を得る。反応温度は0℃～+100℃の範囲で行われるが、+10℃～+70℃の範囲が好適である。

#### 【0024】

##### 化合物7の製法

必要に応じてR<sup>a</sup>における水酸基の保護基を除去し、代わりに水酸基の保護基R<sup>c</sup>を導入する。水酸基の保護基の除去ならびに導入方法はそれ自体公知の方法であり、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis; 第3版, Wiley, New York (1999年)あるいはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart (1994年)を参照することができる。

#### 【0025】

##### 5) 化合物8の製法

化合物7の閉環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、反応温度+80℃～200℃の範囲で行ない化合物8を得る。

#### 【0026】

##### 6) 化合物[1']の製法

化合物8の水酸基の保護基及びカルボキシル基の保護基を除去することにより化合物[1']を得ることができる。保護基の除去方法は、酸、塩基、還元剤等で処理するそれ自体公知の方法であり、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis; 第3版, Wiley, New York (1999年)あるいはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart (1994年)を参照することができる。

#### 【0027】

## 7) 化合物[1]の製法

化合物[1']または化合物[1'']のカルボン酸塩に対して、必要に応じてジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基あるいは塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下に化合物 9 で表される各種ハライドを作用させてエステル化することにより化合物[1]を得ることができる。反応溶媒は不活性なものであれば特に限定されないが、好適なものとしてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。カルボン酸塩としては、好適にはナトリウム塩あるいはカリウム塩等を挙げることができる。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}\sim+100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-20^{\circ}\text{C}\sim+60^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

## 【0028】

以上の工程において、化合物 4 の段階で  $R^b$  が生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基である原料を用いて、各工程を経て、カルバペネム化合物 1 ( $R$  = 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基) を直接製造することもできる。

## 【0029】

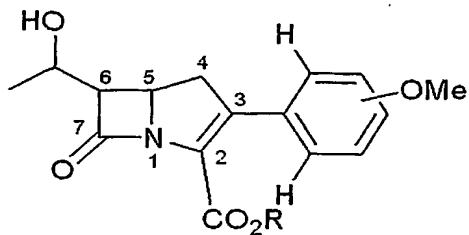
以上の工程において反応終了後は通常の有機化学的手法により成績体を取り出すことができるが、水溶性の成績体については例えば反応混合物の液性を中性付近とした後、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成績体を得ることができる。

## 【0030】

本発明のカルバペネム化合物の製造法は、この製造法によって何ら限定されるものではない。

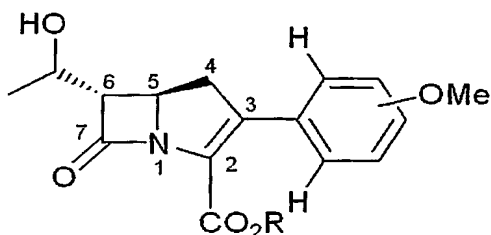
## 【0031】

本発明のカルバペネム化合物には、式 [1] :



[1]

に示されるように、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの5位、6位の不斉炭素に基づく光学異性体が存在する。これらの異性体は便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明には各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物が含まれる。しかし、好適なものとして、5位の炭素原子がR配位である化合物（（5 R, 6 R）または（5 R, 6 S））を挙げることができ、さらに好適なものとしては、式 [1 b] :

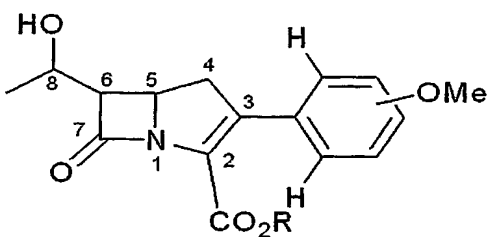


[1b]

で示される（5 R, 6 S）配位を示す化合物が挙げられる。

### 【0032】

さらに、式 [1 c] :

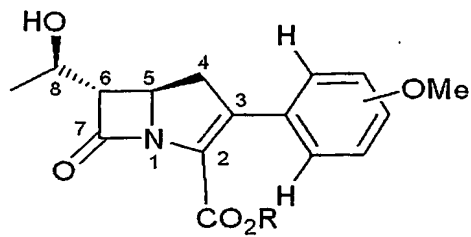


[1c]

に示されるように8位においてもR配位のものとS配位の異性体があり、好適なものとしてR配位を挙げることができる。

### 【0033】

最も好適なものとしては、式 [1 d] :



に示されるように (5 R, 6 S, 8 R) 配位を示す化合物が挙げられる。

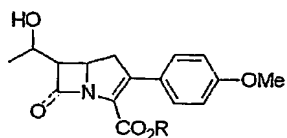
【0034】

3位側鎖のベンゼン環上のメトキシ基の置換位置に関しては、好適なものとしてはパラ位置換体を挙げることができる。

本発明のカルバペネム化合物の具体例として、例えば以下の例示化合物1～32に示した化合物を挙げることができる。

【0035】

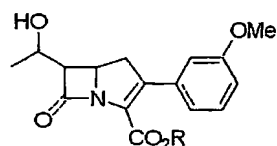
【表 1】



化合物番号	R	化合物番号	R
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

【0036】

【表 2】



化合物番号	R	化合物番号	R
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	H

## 【0037】

これら例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在、またそれ以外にも不斉炭素原子に基づく立体異性体が存在するが、例示化合物はすべての異性体を含むものである。

## 【0038】

## 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもちろんこれ

らによって何ら限定されるものではない。

### 【0039】

なお以下の実施例で用いている略号の意味は次の通りである。

Ac: アセチル基

t-Bu: tert-ブチル基

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

Me: メチル基

MOPS: 4-モルホリンプロパンスルホン酸

Ph: フェニル基

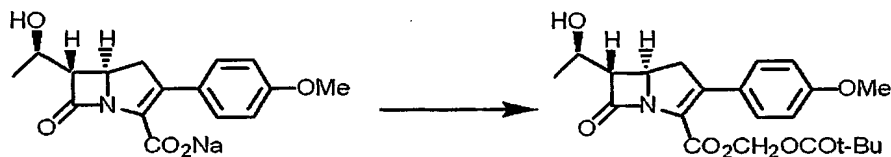
TBDMS: tert-ブチル(ジメチル)シリル基

THF: テトラヒドロフラン

TMS: トリメチルシリル基

### 【0040】

#### 実施例1



### 【0041】

(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.17 g) を乾燥DMF (1.7 ml) に溶解させた後、氷冷し、ピバロイルオキシメチルヨウダイド (0.12 g) の乾燥DMF (1.2 ml) 溶液をゆっくりと滴下し、攪拌した。30分後、酢酸エチルを加え、重曹水、水、食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (hexane:酢酸エチル=1:2→酢酸エチルのみ) にて精製し、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.15 g、収率70%) を得た。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.71 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.18-3.32 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 2H), 5.79 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.89 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 7.36 (d, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ )

【0042】

## 実施例 2



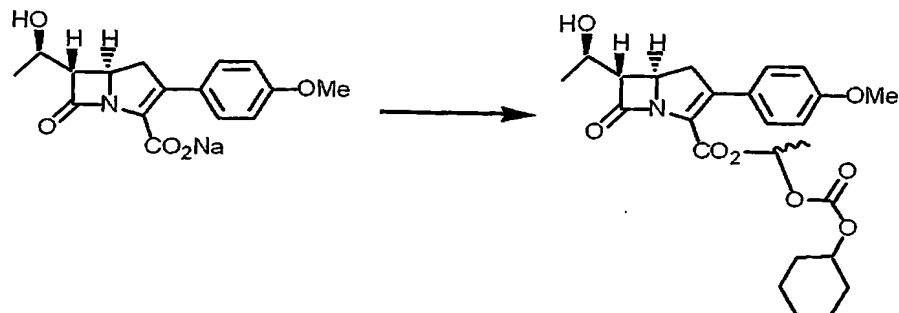
(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.18 g) を乾燥DMF (3.6 ml) に溶解させた後、氷冷し、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (0.11g) を加えた。そこにブロモメチルアセテート (0.16 ml) を滴下し、ゆっくりと室温に戻し攪拌した。40分後、酢酸エチルを加え、重曹水、水、食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチルのみ)にて精製し、(アセチルオキシ)メチル(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.15 g、収率48%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.38 (d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.71 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 2.09 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.22-4.31 (m, 2H), 5.80 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.87 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.39 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ )

【0043】

## 実施例 3



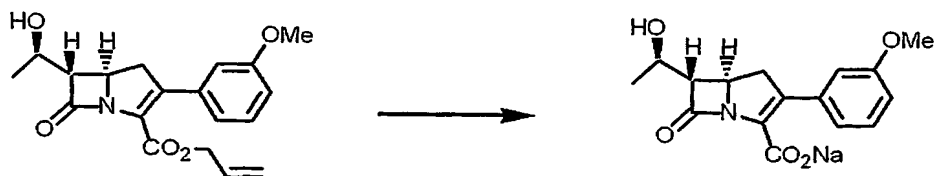
(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.43 g) を乾燥DMF (4.3 ml) に溶解し、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (0.25g) を加えた。そこに1-クロロエチルシクロヘキシルカルボネート (0.62g) を滴下し、50℃まで加熱し攪拌した。1時間後、室温に戻し酢酸エチルを加え、重曹水、水、食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル=1:2→1:3→酢酸エチルのみ) にて精製し、1-[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]オキシエチル(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.12 g、収率20%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.13-1.99(m, 17H), 3.17-3.31(m, 3H), 3.82(s, 3H), 4.19-4.26(m, 2H), 4.60-4.65(m, 1H), 6.83-6.90(m, 3H), 7.39(t, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ )

【0044】

#### 実施例 4



参考例 3 で得られたアリル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (1.37 g、3.99 mmol)、トリフェニルホスフィン (52 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.23 g、0.2 mmol) をTHF (20 ml) に溶解し、0℃にて2-エチルヘキサン酸ナトリウムの酢酸エチル (0.5 M、8.0

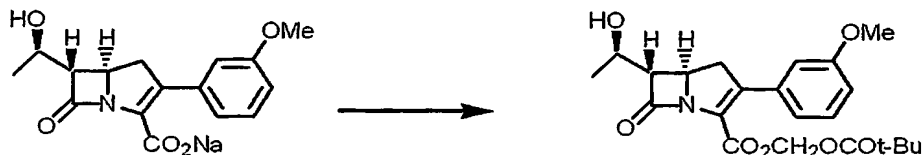
ml、4.0 mmol) 溶液を加え1時間攪拌した。ヘキサン (30 ml) を加え析出した白色固体を窒素雰囲気下で濾取し、ヘキサンで洗浄し、減圧下室温で乾燥し粗生成物を得た。少量の氷冷水に溶解し、C18逆相カラムクロマトグラフィー (充填剤: 和光純薬製Wakosil 40C18、移動相: 0~5% THF/氷冷イオン交換水) にて精製した。目的物のフラクションを合せてTHFを減圧下室温で1時間攪拌して除き、凍結乾燥して(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (297 mg、収率23%) を得た。

LCMS (EI) 304 (M+1) .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.09 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz), 2.82 (dd, 1 H,  $J = 15.6, 9.9$  Hz), 3.01 (dd, 1 H,  $J = 15.6, 8.5$  Hz), 3.08 (dd, 1 H,  $J = 6.5, 2.8$  Hz), 3.63 (s, 3 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.92-3.97 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H,  $J = 5.0$  Hz), 6.62 (ddd, 1 H,  $J = 8.0, 2.5, 0.7$  Hz), 6.94-6.96 (m, 1 H), 7.06 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.09-7.10 (m, 1 H).

### 【 0 0 4 5 】

#### 実施例 5



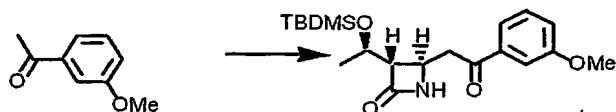
実施例 4 で得られた(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (100 mg) を用い、実施例 1 と同様にして[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (114 mg、収率88%) を得た。

LCMS (EI) 418 (M+1) .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.18 (s, 9 H), 1.36 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz), 3.17-3.55 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.18-4.32 (m, 2 H), 5.76 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz), 5.85 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz), 6.87-6.92 (m, 3 H), 7.23-7.28 (m, 1 H)

## 【0046】

## 参考例 1

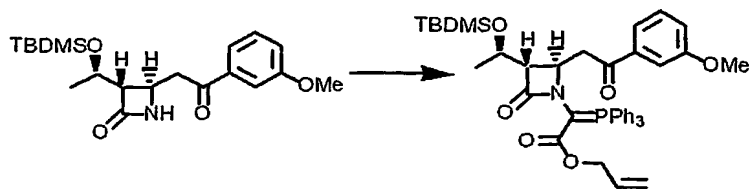


m-メトキシアセトフェノン (7.5 g、50 mmol) とトリエチルアミン (10.5 ml、75 mmol) の塩化メチレン (200 ml) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (10.9 ml、60 mmol) を0℃にて攪拌下滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に(2R,3R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソ-2-アゼチジニル アセテート (14.4 g、50 mmol)、ヨウ化亜鉛 (9.6 g、30 mmol) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液 (250 ml) を加え有機層を分液し、水層をクロロホルム (100 ml X 2回) で抽出した。有機層を合せて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル400 g、hexane:EtOAc = 2:1→0:1) にて精製し、(3S,4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン (15.91 g、収率84%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.079 (s, 3 H), 0.086 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.26 (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 2.89 (dd, 1 H,  $J = 5.3, 2.2$  Hz), 3.16 (dd, 1 H,  $J = 17.7, 10.2$  Hz), 3.45 (dd, 1 H,  $J = 17.7, 3.0$  Hz), 3.87 (s, 3 H), 4.10-4.15 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 6.11 (br-s, 1 H), 7.15 (ddd, 1 H,  $J = 8.0, 2.6, 0.9$  Hz), 7.40 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.47 (dd, 1 H,  $J = 2.6, 1.6$  Hz), 7.51-7.53 (m, 1 H).

## 【0047】

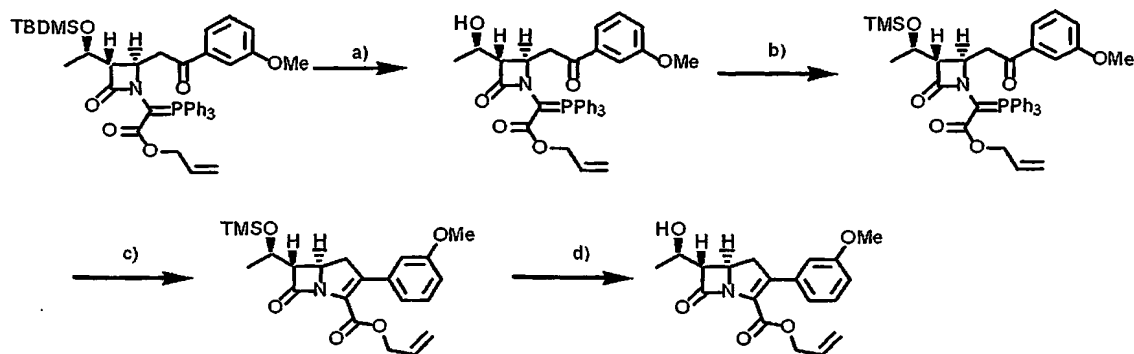
## 参考例 2



参考例 1 で得られた (3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン (15.67 g、41.5 mmol) とアリルグリオキサレート 1 水和物 (7.14 g、54 mmol) をトルエン (400 ml) に溶解し、ディーンスタークトラップで生成する水を除きながら 8 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣物と 2,6-ルチジン (6.67 g、62.3 mmol) を THF (200 ml) に溶解した。-20℃ にて、塩化チオニル (7.4 g、62.3 mmol) を滴下し 30 分間攪拌後、室温で 30 分攪拌した。反応混合物に THF (200 ml) を加え、不溶物を窒素雰囲気下で濾別し、THF にて洗浄した。濾液と洗浄液を合せて濃縮した。残渣物を 1,4-ジオキサン (600 ml) に溶解し、2,6-ルチジン (9.8 g、91.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (24.0 g、91.3 mmol) を加え 60℃ にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、残渣物に酢酸エチル (500 ml) を加え、食塩水 (100 ml X 3 回) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮し、残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 500 g、ヘキサン/酢酸エチル = 2:1 → 1:1) にて精製し、アリル{(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (23.8 g、収率 78%) を黄色アモルファスとして得た。

【0048】

参考例 3



【0049】

## 工程a)

参考例2で得られたアリル{(2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(3.0 g)を70%トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に室温にて溶解した。反応液に酢酸エチル(100 ml)を加え、飽和食塩水(100 ml X 2回)、飽和重曹水(100 ml X 2回)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮して、アリル{(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(3.09g)を薄黄アモルファスとして得た。このものはそのまま次の反応に用いた。

【0050】

## 工程b)

工程a)で得られたアリル{(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(3.09 g)とトリエチルアミン(0.86 ml、6.12 mmol)をTHF(15 ml)に溶解し、0℃にてクロロトリメチルシラン(0.62 ml、4.9 mmol)を加え、30分攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.86 ml、6.12 mmol)、クロロトリメチルシラン(0.62 ml、4.9 mmol)を追加し、20分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水/飽和食塩水(1:1、50 ml X 2回)、飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮しアリル((2R,3S)-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホ

ラニリデン)アセテート (3.26 g) を黄色油状物として得た。このものはそのまま次の反応に用いた。

【0051】

工程c)

工程b) で得られたアリル ((2R, 3S)-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキシ-3-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートをキシレン (100 ml) に溶解し、N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド (1.0 ml) を加え4時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、残渣物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、クロロホルム:メタノール = 100:0~100:3) で精製し、アリル (5R, 6S)-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキシ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (1.70 g、定量的収率) を薄黄色油状物として得た。

LC/MS (EI) 416 (M+1)、344 (M+1-TMS)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9 H), 1.30 (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 3.13-3.31 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.19-4.24 (m, 2 H), 4.60-4.66 (m, 1 H), 4.69-4.74 (m, 1 H), 5.16-5.19 (m, 1 H), 5.24-5.29 (m, 1 H), 5.81-5.90 (m, 1 H), 6.86-6.93 (m, 3 H), 7.24-7.28 (m, 1 H)。

【0052】

工程d)

工程c) で得られたアリル (5R, 6S)-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキシ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (1.70 g、4.09 mmol) を THF (40 ml) と水 (20 ml) に溶解し、氷浴中で冷却し pH メーターを使用しながら、1 N 塩酸をゆっくりと滴下し pH = 2.5 に調製した。15 分後、飽和重曹水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) を加え、クロロホルム (50 ml X 3 回) で抽出した。有機層を合せて硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮し、アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-メトキシフェニル)-7-オキシ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (1.37 g、3.99 mmol、収率98%) を薄黄色油状物として得た。

LC/MS (EI) 344 (M+1) .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz), 1.63 (br-s, 1 H), 3.17-3.33 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.23-4.33 (m, 2 H), 4.60-4.66 (m, 1 H), 4.69-4.75 (m, 1 H), 5.16-5.20 (m, 1 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 5.80-5.90 (m, 1 H), 6.87-6.94 (m, 3 H), 7.25-7.29 (m, 1 H).

### 【0053】

#### 試験例

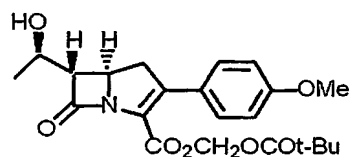
#### 経口吸収性試験

本発明の実施例 1 記載の化合物および最も近い先行技術文献の一つである Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880に開示されている化合物 32 (パラ-ヒドロキシフェニル基が直接置換したカルバペネム) のピバロイルオキシメチルエステル誘導体をマウスまたはラットに経口投与し、血清中の活性体濃度をバイオアッセイにより測定し、絶対バイオアベイラビリティ (BA) を比較した。

### 【0054】

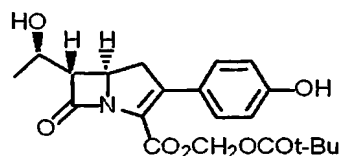
#### 検体 (エステル化合物) および活性体

本発明の実施例 1 記載の化合物: [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート



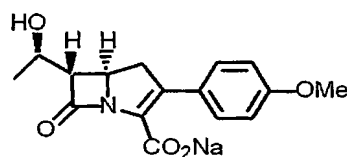
比較化合物 (Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880に開示されている化合物 32 のピバロイルオキシメチルエステル誘導体): [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート



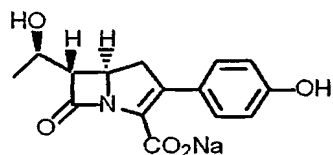


【0055】

本発明の実施例 1 記載の化合物の活性体（実施例 1 記載の化合物に対応するカルボン酸ナトリウム塩）：(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩



比較化合物の活性体（Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880に開示されている化合物 32 に対応するカルボン酸ナトリウム塩）：(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩



【0056】

## (2) マウス経口吸収性試験

検体は、5% DMSO-0.5% メチルセルロース混合液で均一な懸濁液を調製し、40% グルコース-5% カザミノ酸溶液のみを20時間与え、シラスタチン(2mg)を化合物投与5分前に皮下投与した雄性ICR系マウス(体重22-24g)に10mg力価/kg(活性体換算)で経口投与した。化合物投与後、5、15、30、60分間に、該マウスより採血し、得られた血液を遠心分離することで血清を得、血清中活性体濃度をBacillus subtilis ATCC6633を指示菌とするバイオアッセイにより測定した。一方、活性体10mg力価/kgについては、5mMのMOPSを含む生理食塩水に溶解しマウス尾静脈内に投与し、同様に採血して血清をバイオアッセイに供した。

【0057】

### (3) ラット経口吸収性試験

マウス経口吸収性試験と同様に調製した検体を、滅菌水のみを20時間与え、シラスタチン(100mg/kg)を化合物投与5分前に皮下投与した雄性SD系ラット(体重193-211g)に10mg力価/kg(活性体換算)で経口投与した。化合物投与後、5、15、30、60分間毎に、同一個体より採血し、マウス経口吸収性試験と同様にして血清中活性体濃度をバイオアッセイにより測定した。一方、活性体10mg力価/kgについては、25mMのMOPSを含む生理食塩水に溶解しラット尾静脈内に投与し、同様に採血して血清をバイオアッセイに供した。

#### 【0058】

### (4) バイオアベイラビリティの算出

検体について、血清中活性体濃度測定値を検体投与後時間に対してプロットし、血清中活性体濃度-時間曲線下面積(AUC)を求めた。一方、活性体を静脈内投与した時のAUCを同様に求めた。

$$BA(\%) = (\text{経口投与時のAUC} / \text{静脈内投与時のAUC}) \times 100$$

上式により、絶対バイオアベイラビリティ(BA)を算出した。

#### 【0059】

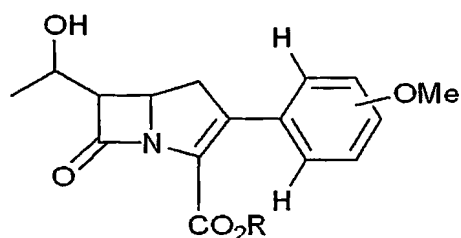
以上の試験において比較化合物はラットを用いた経口吸収性試験において経口吸収性を示さなかったのに対して本発明の実施例1の化合物はラットあるいはマウスを用いた経口吸収性試験において30%以上のバイオアベイラビリティーを示し、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)も高かった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ临床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBP）変異にともない既存β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い、パラ-あるいはメタ-メトキシフェニル基が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に置換されたことに化学構造上の特徴を有するβ-ラクタム薬剤を提供すること。

【解決手段】 式：



で表される新規なカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-104539
受付番号	50300583310
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 4月 8日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 0 4 5 3 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

住友製薬株式会社